

Universitat Autònoma de Barcelona

Departamento de Medicina

Autor: Maddalena Peghin

**Enfermedad neumocócica invasiva en pacientes con neoplasias
hematológicas.**

**La influencia de la introducción de la vacuna neumocócica
conjugada 7-valente (VNC-7V) en la población infantil**

Director: Dr. Vicenç Falcó Ferrer

Trabajo de recerca: convocatòria de Septiembre 2012

INDICE

Resumen	Pag. 1
Introducción	Pag. 5
Material y metodos	Pag. 7
Resultados	Pag. 10
Discusión	Pag. 16
Conclusiones	Pag. 18
Bibliografia	Pag. 19
Anexo 1	Pag. 23
Anexo 2	Pag. 24

RESUMEN

Antecedentes:

Los pacientes con neoplasias hematológicas tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad neumocócica invasiva (ENI). La introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente (VNC- 7V) en los niños ha cambiado el patrón de la ENI.

Objetivo:

Describir las características clínicas de la ENI en pacientes con neoplasias hematológicas y analizar el impacto de la introducción de la PCV-7 en los serotipos causantes y en la evolución clínica de la ENI.

Material y métodos:

Estudio observacional de todos los episodios consecutivos ENI en pacientes adultos hematológicos (75 episodios en 70 pacientes), diagnosticados entre 1996 y 2001 (período prevacunal) y de 2005 a 2010 (periodo post vacunal). Se registraron y se compararon entre ambos períodos los datos clínicos, la distribución de los serotipos y la susceptibilidad a los antibióticos.

Resultados:

Las enfermedades hematológicas subyacentes más comunes fueron: mieloma múltiple (28 pacientes, 37.3%), leucemia linfática crónica (21 pacientes, 29.2%),

linfoma (14 pacientes, 18.6%) y leucemia aguda (7 pacientes, 9.3%). Seis (8%) episodios ocurrieron durante la fase de neutropenia, 20 (26.7%) en pacientes que recibían quimioterapia y 27 (36%) tratamiento con corticoides sistémicos.

La presentación clínica de la ENI fueron la neumonía en 55 (77.3%) casos, la bacteriemia sin foco en 10 (13.3%) y la meningitis en 5 (6.3%). Quince (25%) pacientes presentaron shock séptico y 10 (13.3%) ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos. La tasa total de mortalidad fue del 26%. En el período post vacunal, la ENI causada por serotipos vacunales se redujo significativamente (del 45% al 14.8%, $p = 0.016$) y la sensibilidad antibiótica a la penicilina (cepas con CIM ≤ 0.06 mcg / ml) aumentó del 52.5% al 77.1% ($p = 0.032$). En el período post vacunal hubo una tendencia no significativa a mayores tasas de shock séptico (27.3% vs 18.8%, $p = 0.55$). La mortalidad fue similar en ambos períodos (27.3% vs 25%).

Conclusión:

Después de la introducción de la VNC- 7V, las ENI causada por serotipos vacunales han disminuido, mientras que las causadas por serotipos no vacunales han incrementado.

INTRODUCION

A pesar de que fue descubierto hace más de 100 años y de que hace más de 50 que disponemos de un tratamiento antibiótico eficaz, *Streptococcus pneumoniae* continua siendo el agente causal de un gran número de infecciones invasoras potencialmente graves que continúan provocando en la actualidad una elevada morbilidad y mortalidad incluso en países desarrollados.

La incidencia de enfermedad neumocócica invasora (ENI) en países industrializados es muy variable según la región geográfica, con cifras de 8 a 34 casos por 100.000 habitantes¹. Las mayores tasas de incidencia se dan en menores de 2 años y en mayores de 65. La letalidad en Europa en 2006 oscila según países entre 6.5 y 20%². En nuestro medio estas cifras de mortalidad se acercan al 10% en la población general y llegan a ser superiores al 20% en determinados pacientes, como los ancianos o pacientes inmunodeprimidos^{3 4}. Se ha demostrado que los pacientes inmunocomprometidos (VIH⁵, síndromes de inmunodeficiencia primaria⁶, lupus eritematoso sistémico⁷) y dentro de este grupo los pacientes con neoplasias hematológicas⁸ y los receptores de transplante de medula ósea⁹ presentan un riesgo aumentado de desarrollar ENI.

Tras la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7- valente (VCN-7V) en la población infantil, se ha evidenciado una disminución significativa de la incidencia de ENI causada por serotipos vacunales tanto en niños como en adultos^{10 11 12 13}. Estos cambios en la distribución de los serotipos se han asociado a cambios en las características de la enfermedad y en las complicaciones, como por ejemplo un aumento de las tasas de empiema en los niños^{14 15 16}.

En España, la VCN-7V se introdujo en junio de 2001 y se estima que en 2006 alrededor del 50% de los niños habían sido vacunados y, como en otras áreas geográficas, se ha reportado el surgimiento de ENI producida por los serotipos no vacunales después de la introducción de la VCN-7V^{17 18}.

Hay muy pocos datos publicados en literatura relativos a los cambios de serotipos causante ENI en los pacientes con neoplasia hematológica, tras la difusión de la VCN-7V en niños.

Los objetivos de este estudio son (1) describir las características clínicas de la ENI en los pacientes con neoplasias hematológicas y (2) analizar el impacto de la introducción de la vacuna VCN-7V en los serotipos causantes y en la evolución clínica de la ENI.

MATERIAL Y METODOS

Los pacientes se han incluido como parte de un estudio observacional iniciado en 1996 de todos los adultos hospitalizados con ENI en el Hospital Universitari Vall d'Hebron, enfocándose específicamente en todos los adultos con ENI que presentaban neoplasia hematológica de base. El Hospital del Vall de Hebrón (HVH) es un hospital universitario de tercer nivel asistencial que dispone de una media anual de 1200 camas de hospitalización para unos 50.000 ingresos durante este periodo de tiempo. Su área de influencia abarca un número aproximado de 500.000 personas.

En España, la PCV7 se introdujo en junio de 2001 y ha sido ampliamente utilizado en la medicina privada, por lo que en 2006 se estimaba que alrededor del 50% de los niños habían sido vacunados.

De acuerdo con estos datos se ha realizado un estudio observacional de todos los casos consecutivos de ENI en pacientes adultos hematológicos (75 episodios in 70 pacientes) diagnosticados desde 1996 hasta 2001 (periodo prevacunal) y desde 2005 hasta 2010 (periodo postvacunal).

Variables del estudio

Se han registrado y comparado entre los dos periodos las siguientes variables: (1) los datos sociodemográficos (edad, sexo, tabaco y abuso de alcohol), (2) las enfermedades subyacentes hematológicas (mieloma múltiple, linfoma, leucemia aguda, leucemia crónica), (3) las enfermedades no hematológicas subyacentes (enfermedades crónicas, HIV), (4) los trasplantes de medula ósea (autologos,

eterologos), (5) las condiciones inmunosupresoras (esplenectomía, tratamiento corticoideo, neutropenia, quimioterapia, actividad de la enfermedad) (6), el tipo de infección (neumonía, meningitis, bacteriemia sin foco), (7) la gravedad de la enfermedad al diagnóstico (insuficiencia respiratoria, shock séptico), (8) los datos microbiológicos (susceptibilidad antibiótica, distribución de los serotipos) y (9) la evolución (unidad de cuidados intensivos, necesidad de intubación orotraqueal, mortalidad).

Definiciones

Se define enfermedad neumocócica invasora (ENI) la patología causada por *S.pneumoniae* cuyo diagnóstico microbiológico se basa en la identificación del patógeno en un lugar normalmente estéril.

Procedimientos microbiológicos

Las cepas de *S. pneumoniae* fueron identificadas por tinción de Gram, prueba de susceptibilidad a la optoquina, de solubilidad en bilis y ensayo de aglutinación con látex. La susceptibilidad antimicrobiana se evaluó mediante el método de microdilución, de acuerdo con los procedimientos clínicos y de laboratorio estándar. Los serotipos se realizaron por reacción de quellung, utilizando serogrupos comerciales y antisueros serotipo-específicos, en el laboratorio de referencia español (Instituto Carlos III, Madrid, España). Los serotipos se clasificaron en dos grupos: los serotipos PCV7 (serotipos vacunales) indican los serotipos combinados incluidos en la vacuna (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y

23F), y todos los demás serotipos han sido designados serotipos no-PCV7 (serotipos no vacunales).

Con el fin de evaluar la evolución de la resistencia a los antibióticos se han utilizado los puntos de corte para la penicilina antes de la revisión por el Clinical and Laboratory Standard Institute en 2008, ya que con estos nuevos puntos de corte casi todas las cepas son sensibles a penicilina (96,7% y 98,3% de las cepas de neumococos tenía $MIC \leq 2$ ug / ml en el período pre y postvacunal respectivamente)¹⁹. Así que para el propósito de este estudio, los aislados se clasificaron como sensibles a la penicilina ($MIC \leq 0,06$ ug / ml), penicilina intermedia ($MIC 0.12-1$ ug / ml), o resistente a la penicilina ($MIC \geq 2$ ug / ml). Aislamientos intermedios o resistentes fueron considerados como no susceptibles.

Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo de los datos utilizando medidas de tendencia central y medidas de dispersión para las variables cuantitativas. Para las variables cualitativas se han calculado frecuencias absolutas y relativas. El test X² o el test exacto de Fischer's han sido utilizados para comparar la distribución de las variables categorizadas y el T test de Student o el U test de Mann-Whitney para variables continuas. Los resultados se han considerado estadísticamente significativas si el valor de la p era $<0,05$. Todos los análisis estadísticos se han realizado utilizando el paquete de software estadístico SPSS para Windows, versión 15.0.

RESULTADOS

ESTUDIO DESCRIPTIVO

Variables sociodemográficas y condiciones subyacentes en pacientes hematológicos

Durante el periodo de estudio han sido diagnosticados 75 episodios de EPI en 70 pacientes adultos hematológicos: 40 en el periodo prevacunal, 35 en el periodo postvacunal. La media de edad de los pacientes era 64.45 años y el 56 % de los episodios se manifestaron en hombres. El 40% de los pacientes presentaban una enfermedad crónica (neumopatía, cardiopatía, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica), además de la neoplasia hematológica, y el 9,3% era VIH positivo. Doce enfermos (16%) presentaban dependencia del habito tabáquico, seis (8%) del habito alcohólico. Veinte y cinco pacientes (33.3%) habían estado ingresados en el hospital en los 3 meses previos.

Las enfermedades hematológicas subyacentes mas comunes eran el mieloma múltiple (28 pacientes, 37.3%), la leucemia linfática crónica (21 pacientes, 29.2%), el linfoma (14 pacientes, 18.6%) y la leucemia aguda (7 pacientes, 9.3%).

Siete pacientes habían sido sometidos a trasplante de células hemopoiéticas: 4 trasplantes heterólogos y 3 autólogos y seis pacientes habían sido esplenectomizados. Cincuenta y uno pacientes tenían enfermedad activa (68%) y 11 (14.7%) tenían enfermedad en remisión parcial. Seis episodios (8%) se manifestaron durante la fase de neutropenia, 20 (26.7%) durante la quimioterapia y 27 (36%) in pacientes en tratamiento esteroideo sistémico (tabla 1).

Tabla 1. Variables sociodemograficas y enfermedades subyacentes

Caracteristicas	No. de episodios (%)
Numero total enfermos	75
Periodo vacunal	
prevacunal	40 (53.3)
postvacunal	35 (46.7)
Variables sociodemograficas	
Edad (anos, media, DE))	64.45 (\pm 17.5)
Masculino	42 (56)
Tabaquismo	12 (16)
Alcoholismo	6 (8)
Enfermedad subyacente	
Neoplasia hematologica	
Mieloma multiple	28 (37.3)
Leucemia linfatica cronica	21 (29.2)
Linfoma	14 (18.6)
Leucemcia aguda	7 (9.3)
Enfermedad medica cronica	30 (40)
VIH	7 (9.3)
Trasplante de celulas hemopoieticas	7 (9.3)
Alogenico	3 (4)
Autologo	4 (5.3)
Esplenectomia	6 (8)
Neutropenia	6 (8)
Quimioterapia	20 (26.7)
Corticoiesteroides	27 (36)
Actividad de la enfermedad	
Enfermedad activa	51 (68)
Enfermead en remision parcial	11 (14.7)
Ingreso hospital ario reciente (ultimos 3 meses)	25 (33.3)

Presentación clínica, evolución y mortalidad

Las formas de presentación clínica fueron la neumonía in 55 (77.3%) casos, la bacteriemia sin foco in 10 (13.3%) y la meningitis in 5 (6.3%). Quince (20%) pacientes desarrollaron shock séptico, 17 (22.7%) insuficiencia respiratoria aguda, 10 (13.3%) fueron admitidos a la unidad de cuidados intensivos y 6 (8%) necesitaron intubación orotraqueal. Solo dos enfermos (3.4%) se complicaron con empiema. La media de días de hospitalización fue 12 días (12.5 +/- 10.2) y la mortalidad global fue del 26%.

Serotipos vacunales y susceptibilidad antibiótica

La EPI total causada por serotipos vacunales fue alrededor de 32.8%, mientras que la incidencia de la EPI causada por serotipos no vacunales fue del 67.2%

La sensibilidad antibiótica a penicilina (cepas con MIC \leq 0.06 μ g/mL) fue muy alta (92%), así como la sensibilidad a cefotaxima (98.7%, cepas con MIC \leq 1 μ g/MI). La sensibilidad a eritromicina fue alrededor del 69%

ESTUDIO COMPARATIVO: era pre y postvacunal

En el periodo postvacunal, la EPI causada por serotipos vacunales disminuyó de forma significativa (desde el 45% hasta el 14.8%, p 0.016) y la EPI causada por serotipos no vacunales aumentó (desde el 55% hasta el 85.2%, p 0.016) (tabla 2).

Tabla 2. Evolución de los serotipos vacunales

SEROTIPOS			
	Total	Periodo prevacunal	Periodo postvacunal
	(n=67)	(n=40)	(n=27)
Serotipos vacunales		18 (45%)	4 (14.8%)
			0.016
Serotipos no vacunales		22 (55%)	23 (85.2%)
			0.016

Las características basales de los pacientes (relacionadas con el tipo de enfermedad hematológica y la enfermedad subyacente) no presentaron diferencias significativas en la era pre y postvacunal.

Las forma de presentación clínica no cambiaron de manera significativa, sin embargo se evidenció una tendencia hacia un aumento del numero de las neumonías (70% vs 85.7%). Se evidenció tambien una tendencia no estadísticamente significativa hacia un aumento de la incidencia de shock séptico (27.3% vs 18.8%, p 0.55).

La necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos (15.1% vs 12.1%) y la mortalidad (27.3% vs 25%) fueron similares en ambos periodos (tabla 3)

Tabla 3. Presentación clínica, evolución y mortalidad

	Total (n= 75)	Periodo prevacunal (n=40)	Periodo postvacunal (n=35)	P
Tipo de infeccion				
Neumonia	77.30%	70.00%	85.70%	0.051
bacteriemia sin foco	13.30%	17.50%	8.60%	0.22
meningitis	5.30%	7.50%	2.90%	0.578
Presentacion clinica				
Insuficiencia respiratoria	45.90%	60%	43.80%	0.42
Shocke septico	23.10%	18.80%	27.30%	0.55
Variables evolutivas				
Admission en UCI	13.70%	15.10%	12.10%	0.49
IOT	8.20%	7.50%	9.10%	0.56
Mortalidad	26%	25%	27.30%	0.51

La ENI el periodo postvacunal se relacionó con aumento de las tasas de sensibilidad a la penicilina (52.5% vs 77.1%, p 0.032) y eritromicina (27.5% vs 71.4%, p 0.0001) (tabla 4).

Tabla 4. Susceptibilidad antibiótica

ANTIBIOTICOS (MIC, ug/ml)		PERIODO PREVACUNAL (n=40)	PERIODO POSTVACUNAL (n=35)	P
Penicilina				
Susceptible ≤ 0.06		21 (52.5%)	27 (77.1%)	p= 0.032
No susceptible 0.12		19 (47.5%)	8 (22.9%)	
Cefalosporinas				
Susceptible ≤ 0.5		39 (97.5%)	35(100%)	NS
Resistant ≥1		1 (2.5%)	0 (0%)	
Eritromicina				
Susceptible ≤ 0.25		11 (27.5%)	25 (71.4%)	p= 0.027
No suscetptible ≥0.5		29 (72.5%)	10 (28.6%)	

DISCUSION

Streptococcus pneumoniae sigue siendo el agente causal de un gran número de infecciones invasoras potencialmente graves que continúan provocando en la actualidad una elevada morbilidad y mortalidad, sobre todo en el grupo de los pacientes inmunodeprimidos^{20 21}.

En nuestro estudio se ha evidenciado como la ENI es una infección grave que afecta los pacientes con neoplasias hematológicas, especialmente en los pacientes con mieloma múltiple²² y leucemia linfática crónica, con altas tasas de mortalidad²³. La introducción de la VNC- 7V en los niños ha ido acompañada de una reducción sustancial de la incidencia de ENI producida por los serotipos de neumococos que se incluyen en la vacuna. Sin embargo, parece haber ocurrido un proceso dinámico de reemplazo en los tipos de serotipos y, como consecuencia, las infecciones neumocócicas causadas por serotipos no vacunales han aumentado^{24 25 26 27}.

La emergencia de serotipos no vacunales se ha asociado en la población infantil y adulta (18-50 años) a un aumento de las complicaciones supurativas (neumonías necrotizantes, empiema)^{28 29 30}. Sin embargo en el grupo de los pacientes con neoplasia hematológica las características basales y la forma de presentación clínica no han presentado diferencias significativas en la era pre y postvacunal: se ha evidenciado solo una tendencia hacia un aumento de la incidencia de neumonías y de incidencia de shock séptico.

Como se ha demostrado en otros estudios previos, desde el punto de vista del tratamiento de la ENI, queremos destacar la vigencia actual de los betalactámicos en general como tratamiento antibiótico de elección.³¹ A pesar de la numerosa

literatura médica existente relativa a la aparición de resistencia de neumococo a la penicilina, lo cierto es que en la actualidad y en nuestro estudio la ENI en el periodo postvacunal se ha relacionado con aumento de las tasas de sensibilidad a la penicilina.

Nuestro estudio tiene en primer lugar como limitación potencial el tamaño de la muestra, debido a la baja incidencia de las neoplasias hematológicas (pese a que nuestro hospital sea centro de referencia de España). En segundo lugar, el estudio es descriptivo y observacional por lo que extraer conclusiones firmes no es posible.

A pesar de estas limitaciones, creemos que nuestro estudio demuestra cambios significativos en la epidemiología de la enfermedad neumocócica invasora en grupo de población de riesgo como los pacientes adultos con neoplasia hematológica.

En definitiva, parece claro que la lucha contra la infección neumocócica es un proceso dinámico. *Streptococcus pneumoniae* ha demostrado tener una gran capacidad de adaptación, dando lugar a cambios ecológicos en la distribución de los distintos serotipos causales de infección. En los últimos años hemos conseguido algunas victorias parciales como el reciclaje de la penicilina como tratamiento de elección. Sin embargo, en el campo de la prevención quedan todavía muchas batallas por librar. Sin duda, la introducción de la vacuna 13-valente obligará a continuar y mejorar los programas de vigilancia activa epidemiológica, microbiológica y clínica para poder valorar el efecto en los adultos de la nueva vacuna conjugada.

CONCLUSIONES

La ENI es una infección grave en los pacientes con neoplasias hematológicas, especialmente en los pacientes con mieloma múltiple y leucemia linfática crónica con altas tasas de mortalidad. Tras la introducción la vacuna VCN-7V, las ENI causadas por serotipos vacunales han disminuido mientras que las ENI causadas por serotipos no vacunales han aumentado. El cambio de serotipos no se ha traducido en importantes cambios clínicos, excepto por un aumento de tendencia al desarrollo de neumonías y shock séptico. Además destaca que en la susceptibilidad a la penicilina y eritromicina ha aumentado en el periodo postvacunal.

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ WHO. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine WHO position paper. Weekly Epidemiological Record 2008; Vol. 83, nº 42: 373-84.
- ² Pebody RG, Hellenbrand W, D'Ancona F, Ruutu P on behalf of the European Union funded Pnc-EURO contributing group. Pneumococcal disease surveillance in Europe. Euro Surveill 2006; 11(9):171-8.
- ³ Payeras A, Villoslada A, Garau M, Borrás M, Pareja A, Beigolea D, et al. Neumonía neumocócica en la era de la vacuna conjugada heptavalente. Enf Infecc Microbiol Clin. 2011;doi: 0.1016/j.eimc.2010.09.014.
- ⁴ Kumashi P, Girgawy E, Tarrand JJ, Rolston KV, Raad II, Safdar A. Streptococcus pneumoniae bacteremia in patients with cancer: disease characteristics and outcomes in the era of escalating drug resistance (1998-2002). Medicine (Baltimore). 2005 Sep;84(5):303-12.
- ⁵ Schuchat A, Broome CV, Hightower A, Costa SJ, Parkin Use of surveillance for invasive pneumococcal disease to estimate the size of the immunosuppressed HIV-infected population. W. JAMA. 1991 Jun 26;265(24):3275-9.
- ⁶ Picard C, Puel A, Bustamante J, Ku CL, Casanova JL Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease.. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2003 Dec;3(6):451-9. Review.

-
- ⁷ Naveau C, Houssiau FA. Pneumococcal sepsis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(11):903-6.
- ⁸ Twomey JJ. Arch Intern Med. Infections complicating multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. 1973 Oct;132(4):562-5.
- ⁹ Elias M, Bisharat N, Goldstein LH, Raz R, Saliba W. Pneumococcal sepsis due to functional hyposplenism in a bone marrow transplant patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Mar;23(3):212-4. Epub 2004 Feb 19.
- ¹⁰ Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2006;295:1668-74.
- ¹¹ Hsu HE, Shutt KA, Moore MR et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2009;360:244-56.
- ¹² Whitney CG, Farley MM, Hadler J et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46
- ¹³ Pilishvili T, Lexau C, Farley MM et al. Sustained Reductions in Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201:32-41.
- ¹⁴ Grijalva CG, Pekka Nuorti J, Zhu Y, Griffin MR. Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010;50:805-1

¹⁵ Calbo E, Diaz A, Canadell E, et al. Invasive pneumococcal disease among children in a health district of Barcelona: early impact of pneumococcal conjugate vaccine. Clin Microbiol Infect. 2006; 12:867–72.

¹⁶ Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, García-García JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. Clin Infect Dis. 2008;46:174-82.

¹⁷ Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997-2007. Clin Infect Dis. 2009;48:57-64.

¹⁸ Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*. Implicación de la vacunación con la vacuna conjugada heptavalente. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2006. Available at: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/home.htm>.

¹⁹ Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: doping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. Clin Infect Dis 2009; 48: 1596-1600.

²⁰ Alanee SR, McGee L, Jackson D, Chiou CC, Feldman C, Morris AJ, Ortqvist A, Rello J, Luna CM, Baddour LM, Ip M, Yu VL, Klugman KP; International pneumococcal Study Group. Association of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with disease severity and outcome in adults: an international study. Clin Infect Dis. 2007 Jul 1;45(1):46-51. Epub 2007 May 31

²¹ Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkalli T, Guenther C, Martino R, Dekker AW, Prentice HG, Gustavsson A, Nurnberger W, Ljungman P. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a european Bone Marrow Transplantation survey. Infectious Disease Working Party of the European Bone Marrow Transplantation (IDWP-EBMT). Br J Haematol. 2002 May;117(2):444-50.

²² Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H, Faux JA, Holt JM, Reid C, Bunch C, Lee M, Chapel HM. Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. J Clin Pathol. 1995 Car;48(3):260-6.

²³ Kumashi P, Girgawy E, Tarrand JJ, Rolston KV, Raad II, Safdar A. Streptococcus pneumoniae bacteremia in patients with cancer: disease characteristics and outcomes in the era of escalating drug resistance (1998-2002). Medicine (Baltimore). 2005 Sep;84(5):303-12.

²⁴ Millar EV, Watt JP, Bronsdon MA, et al. Indirect effect of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal colonization among unvaccinated household members. Clin Infect Dis. 2008;47:989-96.

²⁵ O'Brien KL, Millar EV, Zell ER, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization among immunized and unimmunized children in a community-randomized trial. J Infect Dis. 2007;196:1211-20.

²⁶ Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrrell GJ, Scheifele DW. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: update from the Calgary-area *Streptococcus pneumoniae* research (CASPER) study. Clin Infect Dis. 2009;49:205-12.

-
- ²⁷ Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2005;294:2043-51.
- ²⁸ Jansen AG, Rodenburg GD, van der Ende A et al. Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):e23-9.
- ²⁹ Burgos J, Falcó V, Borrego A, Sordé R, Larrosa MN, Martinez X, Planes AM, Sánchez A, Palomar M, Rello J, Pahissa A. Impact of the emergence of non-vaccine pneumococcal serotypes on the clinical presentation and outcome of adults with invasive pneumococcal pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2012
- ³⁰ Gupta R and Crowley. Increasing paediatric empyema admissions. *Thorax*. 2006;61:179-181.
- ³¹ Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1596

ANEXO 1



Monday, August 27, 2012

Maddalena Peghin
Vall d'Hebron Hospital
Paseo Vall d'Hebron, 119-129
Barcelona, 08035
Spain
Email: maddapeg@yahoo.it

Dear Dr. Peghin:

On behalf of the ICAAC Program Committee, we are pleased to inform you that your abstract has been accepted for a poster presentation at the 51st ICAAC. Following is pertinent information for planning your attendance. Please be sure to share this information with the co-authors on this abstract.

Control Number #: **1804**

Session Title: **098: Impact of Pneumococcal Vaccines Upon Serotype Distribution and Invasive Disease**

Session Type: **Poster Session**

Session Day / Time: **9/18/2011 11:15:00 AM**

Presentation Number: **G3-777**

Presentation Title: **Invasive Pneumococcal Disease in Patients With Hematologic Malignancies. Influence of the Widespread Use of the 7 Valent Penumococcal Conjugate Vaccine in Children**

ANEXO 2

INVASIVE PNEUMOCOCCAL DISEASE IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES. INFLUENCE OF THE WIDESPREAD USE OF THE 7 VALENT PENUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE IN CHILDREN

Peghin M, Falcó V, Burgos J, Barba P, Ruiz I, Planes AM, Bosch F, Pahissa A

Departments of Infectious Diseases, Hematology and Microbiology. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

Background

Patients with hematological malignancies are at higher risk of invasive pneumococcal disease (IPD). The introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) in children has changed the pattern of IPD. The aim of this study was to describe the clinical features of IPD in patients with hematologic malignancies and to analyze the evolution of causing serotypes after the introduction of the PCV-7.

Methods

Observational study of all hematological adults hospitalized with IPD (70 patients with 75 episodes) in a university hospital, from 1996 to 2001 (pre vaccine period) and from 2005 to 2010 (post vaccine period). Clinical data, serotype distribution and antibiotic susceptibility were compared between both periods.

Results

The most common underlying hematological diseases were multiple myeloma (28 patients, 37.3%), chronic lymphocytic leukemia (21 patients, 29.2%), lymphoma (14 patients, 18.6%) and acute leukemia (7 patients, 9.3%). Six (8%) episodes occurred during neutropenia, 20 (26.7%) while receiving chemotherapy and 27 (36%) while systemic corticosteroids therapy. Clinical presentation of IPD was pneumonia in 55 (77.3%) cases, bacteremia without focus in 10 (13.3%) and meningitis in 5 (6.3%). Fifteen (25%) patients developed septic shock and 10 (13.3%) were admitted to the intensive care unit. The overall case-fatality rate was 26%. In the

post vaccine period, IPD caused by vaccine serotypes decreased significantly (from 45% to 14.8%, $p = 0.016$). Antibiotic susceptibility to penicillin (strains with $MIC \leq 0.06 \mu\text{g/mL}$) increased from 52.5% to 77.1% in the post vaccine period ($p = 0.032$). There was a non significant trend to higher rates of septic shock in the post vaccine period (27.3% vs 18.8%, $p = 0.55$). Mortality was similar in both periods (27.3% vs 25%)

Conclusions

1. After introduction of the PCV-7 IPD caused by vaccine serotypes have decreased while those caused by nonvaccine serotypes have increased.